



Математическое моделирование фармакокинетики парентеральных лекарственных препаратов пролонгированного высвобождения

Л. А. Муртазалиева², А. Ю. Савченко², А. Я. Хайменов², А. С. Павлов³,
И. Е. Балакин¹✉, В. И. Пустовойт¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» (ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России). 123098, Россия, г. Москва, ул. Живописная, д. 46, стр. 8

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (НИЯУ МИФИ). 115409, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 31

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева» (РХТУ им. Д. И. Менделеева; ФГБОУ ВО РХТУ им. Д. И. Менделеева; РХТУ). 125047, Россия, г. Москва, Миусская площадь, д. 9

✉ **Контактное лицо:** Балакин Евгений Игоревич. **E-mail:** evgbalakin@yandex.ru

ORCID: Л. А. Муртазалиева – <https://orcid.org/0009-0006-4885-5165>;

А. Ю. Савченко – <https://orcid.org/0000-0003-2734-5036>;

А. Я. Хайменов – <https://orcid.org/0009-0000-3128-8025>;

А. С. Павлов – <https://orcid.org/0009-0006-4636-0978>;

Е. И. Балакин – <https://orcid.org/0000-0001-5545-135X>;

В. И. Пустовойт – <https://orcid.org/0000-0003-3396-5813>.

Статья поступила: 12.12.2025

Статья принята в печать: 09.04.2026

Статья опубликована: 10.04.2026

Резюме

Введение. Разработка парентеральных депо-форм лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением действующего вещества является критически важным направлением в терапии хронических заболеваний, таких как онкология, шизофрения и сахарный диабет. Эти формы обеспечивают повышенную приверженность лечению, поддержание стабильной концентрации в плазме крови и снижение частоты инъекций. Однако их создание сопряжено с технологическими и фармакокинетическими сложностями, включая нелинейное высвобождение действующего вещества и высокую межиндивидуальную вариабельность.

Цель. Систематический анализ и обобщение современных методологических подходов к математическому моделированию фармакокинетики парентеральных лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением.

Материалы и методы. Проведен целенаправленный поиск публикаций в базах данных PubMed, Google Scholar и Scopus за период 2015–2025 гг. с использованием булевых операторов и сочетаний ключевых слов. В обзор включены данные по клинически применяемым пролонгированным парентеральным формам, а также по полимерным носителям (PLGA, гидрогели, *in situ* гели, гибридные системы). Для иллюстрации инструментальных подходов рассмотрены компартментные ФК-модели, РВРК-модели и модели на основе методов машинного обучения.

Результаты и обсуждение. Обобщены характерные особенности фармакокинетических профилей парентеральных депо-форм, включающие фазы начального выброса, задержки, контролируемого высвобождения и позднего угасания, а также их взаимосвязь с физико-химическими свойствами носителя и лекарственного вещества. Показана связь вариабельности профиля с сочетанием технологических параметров (размер частиц, состав и архитектура полимера), места и способа введения, а также индивидуальными характеристиками пациента. Продемонстрированы возможности нелинейных смешанных эффектов, РВРК-подхода и моделей, основанных на машинном обучении, для описания меж- и внутрисубъектной вариабельности, проведения симуляций режимов дозирования и *in silico* оптимизации разработок. Сформулирована базовая система обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ), отражающая последовательное высвобождение из разных фракций депо и последующее распределение и элиминацию препарата.

Заключение. Математическое моделирование фармакокинетики парентеральных пролонгированных форм является ключевым инструментом концепции MIDD (Model-Informed Drug Development), позволяющим интегрировать механистические знания о высвобождении, абсорбции и распределении с клиническими данными. Предложенная базовая структура ОДУ-модели могут служить методологическим каркасом для разработки и адаптации моделей

к конкретным препаратам, что способствует оптимизации состава лекарственной формы, режимов дозирования и сокращению объема дорогостоящих *in vivo* исследований.

Ключевые слова: парентеральные формы модифицированного высвобождения, фармакокинетическое моделирование, механизмы высвобождения, PK-моделирование, вариабельность абсорбции, математические модели депо-форм, разработка лекарственных препаратов на основе моделирования (MIDD)

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Л. А. Муртазалиева, А. Ю. Савченко придумали, разработали дизайн работы. В. И. Пустовойт участвовал в обработке данных, формировании заключения. А. С. Павлов, Е. И. Балакин проводили поиск и систематизацию литературных данных, разработку математической модели. А. Я. Хайменов участвовал в оформлении статьи.

Для цитирования: Муртазалиева Л. А., Савченко А. Ю., Хайменов А. Я., Павлов А. С., Балакин И. Е., Пустовойт В. И. Математическое моделирование фармакокинетики парентеральных лекарственных препаратов пролонгированного высвобождения. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2026;15(2). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-2-2259>

Mathematical pharmacokinetics modeling of parenteral depot formulations

Leila A. Murtazaliev², Alla Yu. Savchenko², Alexander Ya. Khaimenov², Alexander S. Pavlov³, Evgenii I. Balakin¹✉, Vasily I. Pustovoyt¹

¹ State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC – FMBC of FMBA Russia). 46/8, Zhivopisnaya str., Moscow, 123098, Russia

² National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute). 31, Kashirskoe shosse, Moscow, 115409, Russia

³ D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia (MUCTR). 9, Miusskaya ploshchad', Moscow, 125047, Russia

✉ **Corresponding author:** Evgenii I. Balakin. **E-mail:** evgbalakin@yandex.ru

ORCID: Leila A. Murtazaliev – <https://orcid.org/0009-0006-4885-5165>;
Alla Yu. Savchenko – <https://orcid.org/0000-0003-2734-5036>;
Alexander Ya. Khaimenov – <https://orcid.org/0009-0000-3128-8025>;
Alexander S. Pavlov – <https://orcid.org/0009-0006-4636-0978>;
Evgenii I. Balakin – <https://orcid.org/0000-0001-5545-135X>;
Vasily I. Pustovoyt – <https://orcid.org/0000-0003-3396-5813>.

Received: 12.12.2025

Accepted: 09.04.2026

Published: 10.04.2026

Abstract

Introduction. The development of parenteral depot formulations of drugs with modified release is a critical area in the treatment of chronic diseases such as cancer, schizophrenia, and diabetes. These formulations improve treatment adherence, maintain stable plasma concentrations, and reduce the frequency of injections. However, their development is fraught with technological and pharmacokinetic challenges, including nonlinear release of the active ingredient and high interindividual variability.

Aim. To systematically analyze and summarize current methodological approaches to mathematical modeling of the pharmacokinetics of parenteral long-acting drug formulations.

Materials and methods. A targeted literature search was conducted in PubMed, Google Scholar, and Scopus for the period 2015–2025 using Boolean operators and combinations of relevant keywords. The review includes data on clinically used long-acting parenteral formulations as well as on polymeric carriers (PLGA, hydrogels, *in situ* gels, and hybrid systems). To illustrate instrumental approaches, we consider compartmental PK models, PBPK models, and models based on machine learning methods.

Results and discussion. The characteristic features of pharmacokinetic profiles of parenteral depot formulations are summarized, including the phases of initial burst, lag phase, controlled release, and late decay, as well as their relationship with the physicochemical properties of the carrier and the drug substance. The variability of the profile is shown to be associated with a combination of technological parameters (particle size, polymer composition and architecture), injection site and route of administration, and individual patient characteristics. The capabilities of nonlinear mixed-effects models, PBPK approaches, and machine learning-based models are demonstrated for describing inter- and intraindividual variability, performing simulations of dosing regimens, and supporting *in silico* optimization of formulation development. A basic system of ordinary differential equations (ODEs) is proposed that reflects sequential release from different depot fractions followed by distribution and elimination of the drug.

Conclusion. Pharmacokinetic modeling of parenteral long-acting formulations is a key instrument within the MIDD (Model-Informed Drug Development) concept, enabling integration of mechanistic knowledge on release, absorption, and distribution with clinical data. The proposed basic ODE model structure can serve as a methodological framework for developing and adapting models for specific drug products, thereby supporting optimization of formulation composition and dosing regimens and reducing the extent of costly *in vivo* studies.

Keywords: long-acting injectable formulations, pharmacokinetic modeling, drug release mechanisms, PK modeling, absorption variability, depot mathematical models, model-informed drug development (MIDD)

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Leila A. Murtazalievа and Alla Yu. Savchenko conceived, developed the design of experiment. Vasily I. Pustovoyt participated in data processing and conclusion formation. Alexander S. Pavlov and Evgenii I. Balakin conducted the search and systematization of literary data, mathematical model development. Alexander Ya. Khaimenov participated in the design of the article.

For citation: Murtazalievа L. A., Savchenko A. Yu., Khaimenov A. Ya., Pavlov A. S., Balakin E. I., Pustovoyt V. I. Mathematical pharmacokinetics modeling of parenteral depot formulations. *Drug development & registration*. 2026;15(2). (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-2-2259>

ВВЕДЕНИЕ

Разработка парентеральных депо-форм модифицированного высвобождения представляет собой одно из наиболее востребованных направлений современной фармакотерапии хронических заболеваний, таких как шизофрения, сахарный диабет, состояния, требующие гормональной коррекции, и онкологические патологии [1, 2]. Ключевые преимущества этих форм включают радикальное повышение приверженности лечению за счет устранения необходимости ежедневного приема препаратов, поддержание стабильного терапевтического уровня действующего вещества в организме с минимизацией пиковых колебаний его концентрации, что способствует сохранению клинического эффекта и снижению риска дозозависимых нежелательных реакций [1–3]. Существенное сокращение частоты инъекций – до ежемесячных или даже более редких – не только уменьшает нагрузку на пациентов, но и демонстрирует высокую эффективность при интервалах введения до 12 недель и более [2, 4–6]. Дополнительным преимуществом является возможность проведения инъекций в домашних условиях [7, 8]. Мета-анализы подтверждают, что применение пролонгированных парентеральных антипсихотиков ассоциируется со снижением риска общей смертности на 21 % по сравнению с пероральными формами, а более высокая стоимость инъекции компенсируется снижением затрат на госпитализации и визиты к врачу [4, 9].

Разработка парентеральных депо-форм модифицированного высвобождения остается ресурсоемким и технологически сложным процессом, требующим значительных финансовых и временных затрат. Доклинические и клинические исследования занимают продолжительное время, требуют изучения фармакокинетических параметров *in vivo* после однократного и многократного введения. Значимым фактором являются также технологические трудности создания стабильной лекарственной формы, обеспечивающей

предсказуемое и воспроизводимое высвобождение действующего вещества [10, 11]. Фармакокинетика парентеральных депо-форм пролонгированного высвобождения характеризуется сложными нелинейными процессами, среди которых ключевое значение имеют эффект первоначального «взрывного» высвобождения (burst-release), обусловленный поверхностной адсорбцией действующего вещества и создающий риск токсичности, и flip-flop-фармакокинетики (скорость абсорбции препарата (k_a) меньше, чем скорость его элиминации (k_{el}), или обратный сценарий), при которой скорость абсорбции становится лимитирующей стадией, что делает стандартный фармакокинетический анализ некорректным [11, 12]. Высокая межиндивидуальная вариабельность абсорбции, зависящая от места инъекции, различных индивидуальных факторов, таких как состояние кожи, характера деградации полимерного носителя, дополнительно осложняет прогнозирование. Методологические ограничения, включая сложность отбора проб для построения полной фармакокинетической кривой, подчеркивают важность разработки альтернативных подходов к оценке биоэквивалентности и применения математического моделирования для прогнозирования *in-vivo*-поведения на основе *in-vitro*-данных [10–12].

Математическое моделирование стало неотъемлемым инструментом современной разработки лекарственных препаратов, обеспечивая сдвиг парадигмы в сторону количественного обоснования принимаемых решений. Концепция разработки препаратов на основе моделирования (Model-Informed Drug Development, MIDD) предусматривает применение вычислительных моделей для оптимизации всех этапов фармацевтической разработки – от скрининга кандидатов до начала процедуры регистрации [13]. Этот подход позволяет раскрыть сложное взаимодействие между характеристиками препарата и клиническими исходами, обеспечивая механистическое

понимание фундаментальных процессов. Как продемонстрировано на примере секукиномаба, MIDD-подход позволяет экстраполировать установленные профили эффективности и безопасности на альтернативные пути введения без проведения дополнительных клинических исследований [14]. Широкое признание методологии подтверждается растущим применением физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования (Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling, PBPK) при разработке и обосновании возможности регистрации новых лекарственных средств, где его доля среди одобренных FDA препаратов достигает 30 % [15].

Современные подходы включают разнообразные стратегии моделирования: от механистических до эмпирических уравнений, с растущей ролью методов искусственного интеллекта [13]. Перспективные направления включают интеграцию нейронных сетей и классических обыкновенных дифференциальных уравнений, объединяя механистическое моделирование с возможностями глубокого обучения для работы с разреженными клиническими данными [16]. Активное развитие открытых платформ для PBPK-моделирования способствует расширению применения этих методов в академических и регуляторных исследованиях [17].

Целью исследования является систематический анализ и обобщение современных методологических подходов к математическому моделированию фармакокинетики парентеральных лекарственных препаратов с пролонгированным высвобождением. Работа направлена на комплексное рассмотрение фундаментальных основ (фармакокинетические профили, механизмы высвобождения, источники вариативности) и инструментальных методов моделирования (компаративные, PBPK- и ML-модели) для оценки их возможностей, ограничений и перспектив применения в оптимизации разработки и прогнозирования поведения сложных пролонгированных систем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для подготовки данного обзора применен систематический подход к поиску, отбору и анализу релевантных научных публикаций.

Алгоритм поиска и отбора источников: поиск проводился в электронных базах данных PubMed, Google Scholar и Scopus. Период публикаций: 2015–2025 гг.

Формулировка поисковых запросов: использовались комбинации ключевых терминов и их синонимов с помощью операторов булевой логики (AND, OR). Например, ("long-acting injectable" OR "depot formulation") AND ("pharmacokinetic modeling" OR "PBPK") или ("machine learning" OR "artificial intelligence") AND (pharmacokinetics OR "drug release") AND (prediction OR model).

Критерии включения и исключения: использовались оригинальные исследования и обзоры, посвященные моделированию фармакокинетики депо-форм; описанию механизмов высвобождения; анализу источников вариативности; применению камерных, PBPK- или ML-методов. Исключались публикации, не прошедшие рецензирование; исследования, не связанные с парентеральными формами; статьи, недоступные в полном тексте; дублирующие публикации.

Анализ данных: отобранные публикации проанализированы с акцентом на описание методологии моделирования, тип лекарственной формы, основные выводы и вклад в изучаемую область.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фундаментальные параметры парентеральных депо-форм

Фармакокинетический профиль парентеральных лекарственных форм пролонгированного высвобождения характеризуется сложной многомодальной кривой «концентрация – время», существенно отличающейся от кривой препаратов немедленного высвобождения. Кривая, в зависимости от конкретной формы выпуска, может включать несколько последовательных фаз: начального выброса (burst-release phase), задержки высвобождения (lag-release phase; лаг-фаза), контролируемого медленного высвобождения (power-law phase), контролируемого ускоренного высвобождения (accelerated-release phase) и фазу утраты (degradation and depletion phase).

Фаза начального выброса обусловлена высвобождением лекарственного вещества, адсорбированного на поверхности или находящегося в приповерхностных слоях депо, и может составлять менее 1 % от общей экспозиции, как показано для октреотида LAR [18], или достигать 13–16 % для микросфер лейпрорелина ацетата [19]. Эта фаза имеет критическое значение для безопасности, так как высокие пиковые концентрации (C_{max}) могут ассоциироваться с нежелательными явлениями.

Наличие или отсутствие лаг-фазы (Lag Phase) определяется технологией формирования депо. Например, микросферы на основе поли(лактид-ко-гликолида) (PLGA), такие как октреотид LAR, демонстрируют выраженную лаг-фазу с субтерапевтическими концентрациями в течение 10–14 дней после введения, что отсрочивает время достижения C_{max} (T_{max}) и начало терапевтического действия [18]. Для лейпрорелинсодержащих депо-форм лаг-фаза может продолжаться несколько дней, при этом T_{max} наблюдается в пределах 2–4 часов после инъекции [19, 20]. В то же время липидные депо-системы, такие как SAM209 на основе технологии FluidCrystal®, обеспечивают немедленное начало высвобождения без лаг-фазы [18]. Комбинированные системы, напри-

мер микросферы-гель, могут значительно снижать начальный выброс, обеспечивая более стабильный профиль высвобождения [21].

Ключевым параметром фармакокинетического профиля является фаза контролируемого высвобождения, которая поддерживается за счет постепенной деградации матрикса депо (например, гидролиза эфирных связей в PLGA или ферментативного расщепления для фиброина шелка) и диффузии лекарственного вещества через поры полимерной матрицы. Как демонстрируют исследования микросфер на основе фиброина шелка, кинетика высвобождения может регулироваться степенью кристалличности материала: обработка этанолом увеличивает содержание β -слоистой структуры (шелк II), что снижает начальный выброс и обеспечивает длительное нулевое высвобождение октреотида в течение 102 дней [22]. Введение дополнительных компонентов, таких как гидроксид алюминия, может модулировать кинетику высвобождения, сокращая лаг-фазу и обеспечивая более равномерное высвобождение в течение всего периода [23].

Фаза угасания наступает при истощении депо-формы и характеризуется экспоненциальным снижением концентрации. Ее идентифицируют по точке перегиба на кривой, когда скорость элиминации начинает превышать скорость высвобождения из препарата. Данная фаза важна для определения продолжительности терапевтического действия и интервала между введениями.

Расчет ключевых фармакокинетических параметров для парентеральных депо-форм имеет принципиальные особенности. Площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) отражает общую экспозицию, но ее интерпретация требует учета пролонгированного характера высвобождения. Пиковая концентрация (C_{max}) часто имеет меньшую клиническую значимость по сравнению с равновесными концентрациями в интервале дозирования ($C_{av,ss}$), поскольку именно последние коррелируют с фармакодинамическим ответом при длительном применении [18]. Время достижения C_{max} (T_{max}) для парентеральных депо-форм может составлять несколько дней или недель, что радикально отличается от препаратов немедленного высвобождения. Кажущийся клиренс (CL/F) и среднее время удержания в организме (MRT) рассчитываются с учетом продолжающегося процесса высвобождения из депо, что приводит к завышенным значениям периода полувыведения ($t_{1/2}$) по сравнению с растворами для немедленного введения. Ключевым параметром является длительность поддержания концентрации выше минимально эффективного уровня, которая определяет частоту введения. Например, для SAM2029 показано поддержание концентраций октреотида, сопоставимых с трехкратным суточным введением раствора немедленного высвобождения, в течение 4 недель [18]. Для микросфер трипторелина значения AUC_{0-t} в

интервалах 0–28 и 56–84 дней составляют 134,42 и 154,72 ч·нг/мл соответственно, подтверждая его устойчивое высвобождение в течение месяца [24]. Особую сложность представляет анализ частичных площадей под кривой (pAUC), которые используются для оценки экспозиции в конкретные клинически значимые периоды, однако их расчет сопряжен с высокой вариабельностью из-за сложности аналитического определения низких концентраций в терминальной фазе и многомодальности профиля [25].

Механизмы высвобождения действующего вещества из парентеральных депо-форм определяются физико-химическими свойствами носителя и могут быть описаны математическими моделями. Диффузия через полимерную матрицу или оболочку регулируется законами Фика и часто моделируется кинетикой нулевого порядка, характеризующей постоянную скорость высвобождения, или первого порядка, где скорость пропорциональна количеству препарата в системе [26]. Например, в микросферах на основе поли(3-гидроксibuтирата) наблюдается начальное быстрое высвобождение около 50% препарата за 24 часа с последующим нулевым порядком кинетики до 16 дней. Эрозия или деградация носителя, такая как гидролиз PLGA, приводит к разрушению матрицы и высвобождению препарата, что требует использования моделей, учитывающих скорость деградации полимера [27]. При этом гидрофильные препараты демонстрируют высокий начальный выброс (22,8–68,4%) и полное высвобождение в течение 60 дней, тогда как гидрофобные соединения характеризуются низким начальным выбросом (1,8–18,9%) и пролонгированным высвобождением до 285 дней, что непосредственно влияет на кинетику деградации полимера [28]. Набухание полимерной матрицы играет ключевую роль, так как увеличение гидрофильности и снижение механической стабильности способствуют проникновению воды и ускорению высвобождения, что подтверждается повышением коэффициента диффузии доксорубина с ростом содержания PEG в PLGA-co-PEG [29]. Близкое распределение белка к поверхности частиц способствует быстрой начальной диффузии и математически описывается уравнением Корригана – Ли для двухфазного высвобождения [30].

Комбинированные механизмы, включающие как диффузию, так и эрозию, являются наиболее реалистичными и описываются моделями типа Хигучи (Higuchi; $\frac{M_t}{M_\infty} = K_H \cdot \sqrt{t}$), которая учитывает оба процесса, или эмпирическими подходами, такими как уравнение Корсмейера – Пеппаса (Korsmeyer – Peppas; $\frac{M_t}{M_\infty} = K_{kp} \cdot t^n$) для установления доминирующего механизма, где M_t – количество ЛВ, высвобождаемого за определенное время (t); M_∞ – общее количество ЛВ; n – диффузионный коэффициент в уравнении Корс-

мейера – Пеппаса; K_H – константа скорости по Хигучи; K_{KP} – константа Корсмейера – Пеппаса [31]. Например, в гибридных липидно-полимерных наночастицах на основе PLGA/лецитина кинетика высвобождения никардипина гидрохлорида лучше всего соответствует модели Корсмейера – Пеппаса с показателями $n = 0,480–0,505$, что указывает на аномальный транспорт, сочетающий диффузию и набухание/эрозию матрицы [32]. Важным аспектом является модуляция пористости матрицы, которая значительно влияет на профиль высвобождения: высокая пористость обеспечивает быстрое и практически полное высвобождение препарата, тогда как низкая пористость способствует более медленному и пролонгированному высвобождению [33]. Электростатические взаимодействия между концевыми группами полимера и заряженными молекулами препарата могут также значительно модулировать кинетику высвобождения, что требует учета в математических моделях [34]. Добавление гидрофильных компонентов, таких как дексаметазона фосфат, ускоряет начальное высвобождение гидрофобных препаратов, но сокращает общую продолжительность высвобождения в результате повышенного проникновения воды и эрозии матрицы [35]. Понимание преобладающего механизма необходимо для выбора корректной математической модели, обеспечивающей точное прогнозирование профиля высвобождения, при этом контроль скорости деградации полимеров позволяет согласовать ее с кинетикой высвобождения лекарственного средства [36]. В гибридных системах, таких как PLGA-микросферы, включенные в рНЕМА матрицу, наблюдается снижение начального выброса на 15 % и продолжительное высвобождение до 32 дней, соответствующее модели Хигучи с коэффициентом детерминации $R^2 = 0,803–0,996$ [37].

Вариабельность фармакокинетических параметров парентеральных депо-форм обусловлена комплексным взаимодействием физиологических, физико-химических и технологических факторов. Среди физиологических детерминант ключевую роль играют реактивный ответ организма на компоненты лекарственного препарата, место инъекции и перфузия ткани: исследования демонстрируют, что введение в дельтовидную мышцу ассоциируется с системной экспозицией на 23,9 % выше по сравнению с ягодичным введением для рисперидона ISM® [38]. При этом возраст может не оказывать влияния на экспозицию, например, оланзапина при применении его пролонгированной парентеральной формы, в отличие от перорального введения, что связано с отсутствием воздействия возрастных изменений желудочно-кишечной абсорбции и пресистемного метаболизма [39]. Физико-химические свойства системы доставки, включая размер частиц, молекулярную массу полимера и соотношение лактид/гликолид, определяют кинетику биodeградации и высвобождения активного фармацевтического ингредиента. Технологи-

ческие параметры, такие как процесс производства и стерилизации, вносят дополнительную неоднородность: некорректная реконституция порошка перед инъекцией может приводить к изменению профиля высвобождения [38]. Существенный вклад вносит вариабельность между случаями, которая для скорости абсорбции, например, каботегравира достигает 38,5 % и связана с различиями в глубине и васкуляризации места инъекции [40]. Такой значительный разброс параметров подчеркивает необходимость учета множества ковариат при построении математических моделей [41]. Для текущего варианта модели была использована асимметричная сигмоидальная функция активации (формула 1 ниже), которая отдельно описывает результат взаимодействия факторов для процессов десорбции и с поверхностного слоя матрицы и медленной деградации ядра.

Методологические подходы к математическому моделированию

Математические модели фармакокинетики парентеральных депо-форм опираются на нелинейные смешанные эффекты (NLME), которые служат основным инструментом для анализа разреженных данных и оценки вариабельности, и структурные модели, описывающие абсорбцию через множество механизмов: модели нулевого и первого порядка, модели с отложенной абсорбцией, а также модели двойного ввода, учитывающие быстрое начальное высвобождение (burst-release) и последующее медленное высвобождение (power-law release).

Например, в исследовании арипипразола микросфер была применена двухфазная модель первого порядка с задержкой абсорбции, где быстрая фаза соответствовала немедленному высвобождению, а медленная – пролонгированному высвобождению из депо [42]. Аналогично для рилпивирин длительного действия использована модель с параллельными путями всасывания первого порядка, где 27,6 % дозы высвобождается через быстрый путь, а остальное – через медленный, с значимым влиянием пола на фармакокинетические параметры [43]. Популяционный подход позволяет разделить общую вариабельность на меж- и внутрииндивидуальную компоненты, а также идентифицировать ковариаты, такие как пол и масса тела, объясняющие различия в фармакокинетических параметрах. В том же исследовании было показано, что пол и генетический полиморфизм CYP2D6 значимо влияют на клиренс и скорость абсорбции, что подчеркивает важность учета популяционной вариабельности при проектировании режимов дозирования [42]. При этом стоит уточнить, что работа с разреженными данными требует тщательного планирования исследований и применения более сложных алгоритмов оценки параметров, чтобы избежать смещенных оценок и обеспечить адекватную прогностическую способность моделей [44]. Наличие субпопуляций с различными профилями

высвобождения дополнительно осложняет моделирование и требует индивидуального подхода к параметризации [45].

Физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование представляет собой мощный инструмент для описания и прогнозирования сложных профилей высвобождения лекарственных средств из парентеральных форм с модифицированным высвобождением. Ключевым аспектом является создание отдельного компартмента, моделирующего депо в месте инъекции, который учитывает процессы диффузии, деградации полимерной матрицы и степень васкуляризации окружающих тканей. Как показано в исследовании Dadgar Pakdel [46], использование биоразлагаемых полимеров, таких как поли(3-гидроксibuтират-ко-3-гидроксивалерат), требует детального описания кинетики высвобождения действующего вещества из депо-формы. В моделировании фармакокинетики депо-форм мелких пептидов, включая октреотид, лейпрорелин и бусерелин, применяется мультикомпарментный подход. Модель обычно включает центральный и периферический компартменты распределения, а также один или несколько компартментов абсорбции, описывающих высвобождение из депо. В работе Cirincione [47] профиль абсорбции эксенатида описан с использованием трех одновременно протекающих процессов: процесса первого порядка, характеризующего быстрое начальное высвобождение, и двух серий транзитных компартментов, описывающих вторую (примерно через 3 недели после инъекции) и третью фазы высвобождения препарата (примерно через 7 недель после инъекции), что демонстрирует существующие возможности расширения базовой модели. Моделирование многопикового профиля, как в случае октреотида LAR, требует учета нескольких параллельных процессов абсорбции с различными кинетическими характеристиками [48]. Для лейпрорелина применялась модель с параллельными процессами первого и нулевого порядка наряду с отсроченным процессом первого порядка, что позволяет описать многоплановое высвобождение [49]. Фармакокинетика трипторелина после внутривенного болюсного введения адекватно описывается трехкомпарментной моделью [50], а для подкожных и внутримышечных депо-форм требуется учет сложных процессов высвобождения с задержками и нулевым порядком [51]. Моделирование рецепторного связывания и даун-регуляция механизмов для трипторелина позволяет описать начальный всплеск и последующее подавление тестостерона [51], при этом количественная связь между концентрацией препарата и эффектом описывается системой дифференциальных уравнений, включающей параметры связывания с рецептором и синтеза гормона.

На основании проведенного анализа возможно сформировать базовую систему обыкновенных дифференциальных уравнений для парентеральных депо-

форм, которая включает уравнения переноса масс в каждом компартменте. При этом поступление действующего вещества в системный кровоток описывается системой уравнений, объединяющих процесс десорбции с поверхностного слоя матрицы и медленной деградации ядра. В связи с неравномерностью гидролиза полимерного носителя, а также наличием других факторов, влияющих на высвобождение, в уравнение может быть добавлена асимметричная сигмоидальная функция активации (формула 1):

$$\alpha(t) = \frac{1}{1 + e^{-k_{rise}(t-t_{rise})}} \cdot \frac{1}{1 + e^{k_{fall}(t-t_{fall})}}, \quad (1)$$

где k_{rise} – константа крутизны восходящей ветви активации, $ч^{-1}$; k_{fall} – константа крутизны нисходящей ветви активации, $ч^{-1}$; t_{rise} – время перегиба для восходящей ветви активации, $ч$; t_{fall} – время перегиба для нисходящей ветви активации, $ч$.

Кинетика высвобождения из депо-формы может быть описана следующей системой уравнений (формулы 2–4):

$$\frac{dm_{surface}}{dt} = -k_{surface} \cdot m_{surface}, \quad (2)$$

$$\frac{dm_{depot}}{dt} = -k_{rise} \cdot \alpha(t) \cdot m_{depot}, \quad (3)$$

$$\frac{dm_{pooled}}{dt} = k_{rise} \cdot \alpha(t) \cdot m_{depot} - k_{release} \cdot m_{pooled}, \quad (4)$$

где $m_{surface}$ – масса препарата в поверхностном слое депо, мг; m_{depot} – масса препарата в основном депо, мг; m_{pooled} – масса препарата, поступившего в кровоток, мг; $k_{surface}$ – константа скорости высвобождения с поверхности, $ч^{-1}$; $k_{release}$ – константа скорости высвобождения из активированного депо, $ч^{-1}$.

Конечная система уравнений описывает скорость поступления активного вещества в кровоток и его переход между центральным и периферическим компартментом (формулы 5–7). Описанная выше система уравнений имеет вид:

$$R_{input}(t) = k_{surface} \cdot m_{surface} + k_{release} \cdot m_{pooled}, \quad (5)$$

$$\frac{dm_c}{dt} = R_{input}(t) - CL \cdot \frac{m_c}{V_c} - Q \cdot \frac{m_c}{V_c} + Q \cdot \frac{m_p}{V_p}, \quad (6)$$

$$\frac{dm_p}{dt} = Q \cdot \frac{m_c}{V_c} - Q \cdot \frac{m_p}{V_p}, \quad (7)$$

где $R_{input}(t)$ – общая скорость поступления в системный кровоток; CL – системный клиренс, л/ч; Q – межкомпарментный клиренс, л/ч; m_c – масса препарата в центральном компартменте, мг; m_p – масса препарата в периферическом компартменте, мг; V_c –

объем распределения центрального компартмента, л; V_p – объем распределения периферического компартмента, л.

Описанная выше система обыкновенных дифференциальных уравнений была решена в среде R (версия 4.5.1, The R Foundation for Statistical Computing) с использованием пакета deSolve (версия 1.41, Soetaert K., Petzoldt T., Setzer R. W.) для проверки модели в условиях однократного и многократного введения препарата трипторелин в дозе 3,75 мг (рисунки 1 и 2).

Сформированный нами в системе уравнений мультипликативный характер профиля концентрации, как в исследовании Glatard [52], моделируется с помощью нескольких параллельных процессов абсорбции с различными константами скорости. Целостность системы уравнений обеспечивается единым обозначением компартментов и соблюдением баланса масс. Для описания сложной кинетики высвобождения, наблюдаемой у октреотида LAR, могут использоваться взвешенные суммы нескольких транзитных процессов, что позволяет точно воспроизводить многопиковые профили [48]. Моделирование рецепторного связывания и механизмов down-regulation для трипторелина позволяет описать начальный всплеск и последующее подавление тестостерона [51], при этом количественная связь между концентрацией препарата и эффектом описывается системой дифференциальных уравнений, включающей параметры

связывания с рецептором и синтеза гормона. Для лейпрорелина установлено, что снижение концентрации тестостерона ниже 0,35 нг/мл не приводит к дальнейшему уменьшению уровня простатоспецифического антигена, что указывает на наличие минимального базового уровня PSA, независимого от терапии [53]. Данное наблюдение требует модификации классических моделей «эффект – компартмент» путем введения постоянного базового уровня маркера, что особенно важно при моделировании длительной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный литературный анализ в совокупности с результатами использования уравнений демонстрирует возможности математического моделирования фармакокинетики парентеральных форм с пролонгированным высвобождением как ключевого инструмента для преодоления методологических и технологических трудностей, связанных с их разработкой. Комплексное описание многомодальных кривых «концентрация – время» требует применения структурных моделей, учитывающих параллельные процессы абсорбции (например, двухфазные модели с начальным выбросом и последующим пролонгированным высвобождением действующего вещества).

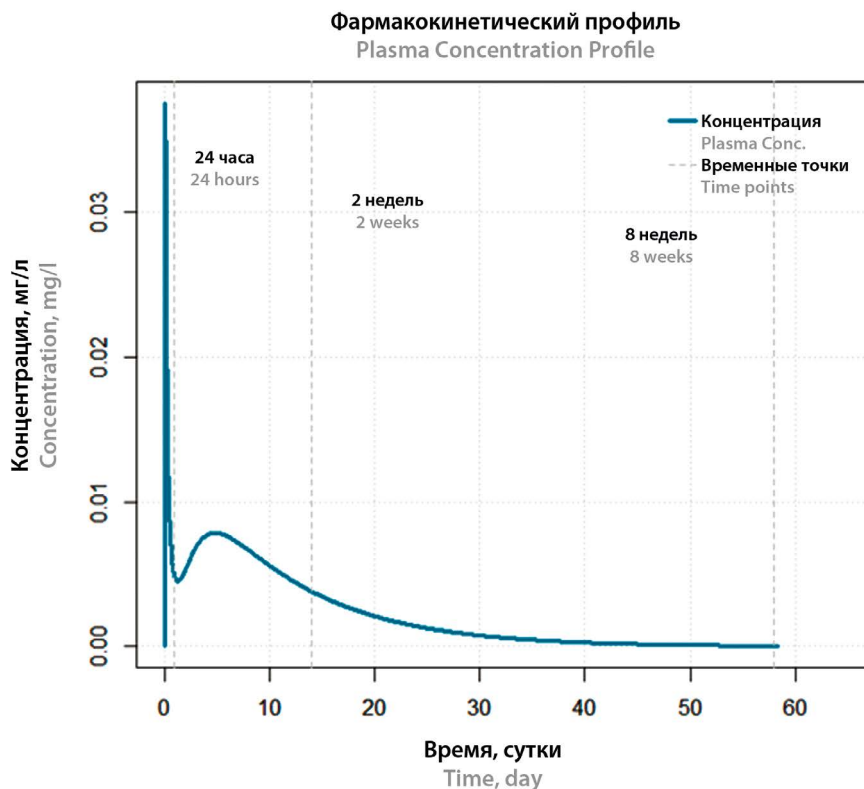


Рисунок 1. Модельный фармакокинетический профиль при однократном введении

Figure 1. Model pharmacokinetic profile after a single administration

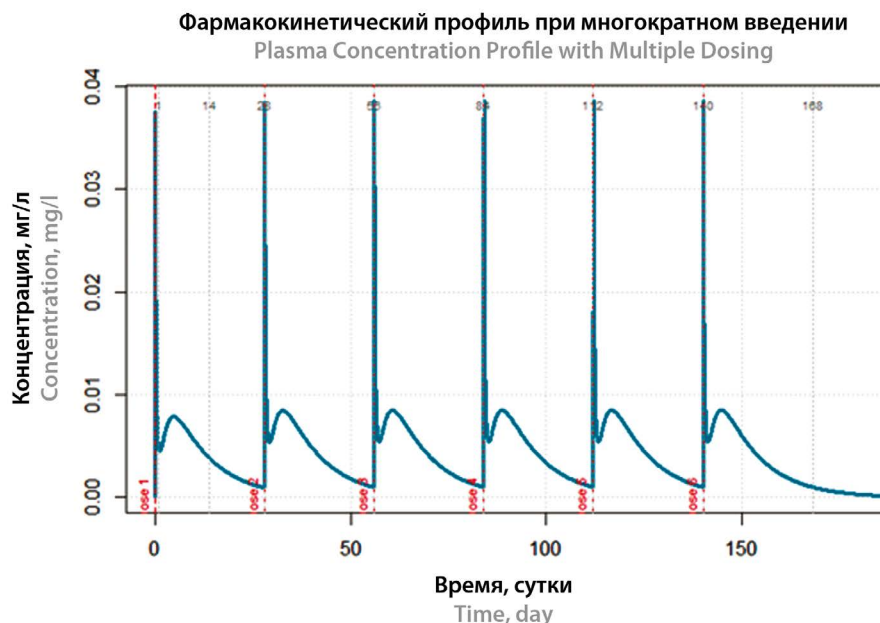


Рисунок 2. Модельный фармакокинетический профиль при многократном введении

Figure 2. Model pharmacokinetic profile after repeated administration

Применение современных вычислительных подходов биологического и математического моделирования (в рамках парадигмы MIDD), включающего как важное звено оценку нелинейных смешанных эффектов (NLME) и физиологически обоснованных фармакокинетических параметров при симуляции, позволяет количественно оценить межиндивидуальную вариабельность и идентифицировать значимые ковариаты (пол, масса тела, генетические факторы), оптимизировать рецептуру лекарственного препарата, режим дозирования и снизить риски, связанные с начальным выбросом и вариабельностью абсорбции.

Принятие решений при разработке лекарственных препаратов на основе поддержки математическими моделями позволяет существенно ускорить разработку парентеральных депо-форм с модифицированным высвобождением и вывод на рынок лекарственных препаратов с улучшенными профилями эффективности и безопасности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Castiñeiras-Pardines A., López-Ginés G., García-Orueta G., Trocóniz I.F. Development and evaluation of a model characterizing the release characteristics of a new letrozole long-acting injectable formulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2025;209:107103. DOI: 10.1016/j.ejps.2025.107103.
2. D'Aquino A. I., Dong C., Nguyen L. T., Yan J., Jons C. K., Saouaf O. M., Song Y. E., Eckman N., Kapasi S., Williams C. M., Doulamés V. M., Sen S., Manna M. K., Alakesh A., Lu K., Hall I., Appel E. A. Long-acting hydrogel-based depot formulations of tirzepatide and semaglutide for the management of type 2 diabetes and weight. *bioRxiv: The Preprint Server for Biology*. 2025;2025:662867. DOI: 10.1101/2025.07.02.662867.
3. Ghanchi F., Bourne R., Downes S. M., Gale R., Rennie C., Tapply I., Sivaprasad S. An update on long-acting therapies in chronic sight-threatening eye diseases of the posterior segment: AMD, DMO, RVO, uveitis and glaucoma. *Eye*. 2022;36(6):1154–1167. DOI: 10.1038/s41433-021-01766-w.
4. Diaby V., Pandey S., Sanogo V., Dhayan Almutairi R., Kanoria Y., Nag S. S. Budget impact of aripiprazole once every 2 months long-acting injectable for adult patients with schizophrenia in the United States. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. 2025;31(1):53–59. DOI: 10.18553/jmcp.2025.31.1.53.
5. Engelman K. D., Engelman A. N. Long-Acting Cabotegravir for HIV/AIDS Prophylaxis. *Biochemistry*. 2021;60(22):1731–40. DOI: 10.1021/acs.biochem.1c00157.
6. LeVasseur N., Manna M., Jerzak K. J. An Overview of Long-Acting GnRH Agonists in Premenopausal Breast Cancer Patients: Survivorship Challenges and Management. *Current Oncology*. 2024;31(8):4209–4224. DOI: 10.3390/curroncol31080314.
7. Boguszewski C. L., Korbonits M., Artignan A., García A. M., Houchard A., Ribeiro-Oliveira A., de Herder W. W. Evaluating home injection compared with healthcare-setting injection of somatostatin analogs: a systematic literature review. *Endocrine*. 2023;79(3):527–536. DOI: 10.1007/s12020-022-03227-0.
8. Pampanini V., Deodati A., Inzaghi E., Cianfarani S. Long-Acting Growth Hormone Preparations and Their Use in Children with Growth Hormone Deficiency. *Hormone Research in Paediatrics*. 2023;96(6):553–559. DOI: 10.1159/000523791.

9. Aymerich C., Salazar de Pablo G., Pacho M., Pérez-Rodríguez V., Bilbao A., Andrés L., Pedruzo B., Castillo-Sintes I., Aranguren N., Fusar-Poli P., Zorrilla I., González-Pinto A., González-Torres M.Á., Catalán A. All-cause mortality risk in long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*. 2025;30(1):263–271. DOI: 10.1038/s41380-024-02694-3.
10. Bao Z., Kim J., Le Devedec F., Clasky A., Allen C. Polymer microparticles in an evolving drug delivery landscape: challenges and the role of machine learning. *International Journal of Pharmaceutics*. 2025;682:125906. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2025.125906.
11. Nkanga C.I., Fisch A., Rad-Malekshahi M., Romić M.D., Kittel B., Ullrich T., Wang J., Krause R. W. M., Adler S., Lammers T., Hennink W.E., Ramazani F. Clinically established biodegradable long acting injectables: An industry perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2020;167:19–46. DOI: 10.1016/j.addr.2020.11.008.
12. Gomeni R., Bressolle-Gomeni F. Convolution-based approach for modeling the paliperidone extended release and Long-Acting Injectable (LAI) PK of once-, and three-monthly products administration and for optimizing the development of new LAI products. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2023;50(2):89–96. DOI: 10.1007/s10928-022-09835-7.
13. Djuris J., Cvijic S., Djekic L. Model-Informed Drug Development: In Silico Assessment of Drug Bioperformance following Oral and Percutaneous Administration. *Pharmaceutics*. 2024;17(2):177. DOI: 10.3390/ph17020177.
14. Dumortier T., Valenzuela G., Churchill M., Mijatovic J., Bruin G., Pricop L., Richards H., Renard D., Singhal A., Marathe A. Model-Informed Drug Development-Based Bridging from Subcutaneous to Intravenous Secukinumab Dosing: Approval in Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2025;118(2):480–488. DOI: 10.1002/cpt.3716.
15. Sun Z., Zhao N., Zhao X., Wang Z., Liu Z., Cui Y. Application of physiologically based pharmacokinetic modeling of novel drugs approved by the U.S. food and drug administration. *European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 2024;200:106838. DOI: 10.1016/j.ejps.2024.106838.
16. Losada I.B., Terranova N. Bridging pharmacology and neural networks: A deep dive into neural ordinary differential equations. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*. 2024;13(8):1289–1296. DOI: 10.1002/psp4.13149.
17. Yang D., Li J., Mak W. Y., Zheng A., Zhu X., He Q., Wang Y., Xiang X. PBPK Modeling: Empowering Drug Development and Precision Dosing in China. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*. 2025;14(5):828–839. DOI: 10.1002/psp4.70004.
18. Glatard A., Friberg-Hietala S., Keutzer L., Hansson A., Johnson M., Tiberg F. Population Pharmacokinetic Analysis of an Octreotide Depot (CAM2029) in the Treatment of Acromegaly. *Clinical Pharmacokinetics*. 2025;64(7):1079–1092. DOI: 10.1007/s40262-025-01522-3.
19. Park S., Kim D.-H., Kim Y., Park J. H., Lee M., Song I.-S., Shim C.-K. Comparative in vitro release and clinical pharmacokinetics of leuprolide from Luphere 3M Depot, a 3-month release formulation of leuprolide acetate. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2017;43(3):441–447. DOI: 10.1080/03639045.2016.1258409.
20. Shore N.D., Guerrero S., Sanahuja R.M., Gambús G., Parente A. A New Sustained-release, 3-Month Leuprolide Acetate Formulation Achieves and Maintains Castrate Concentrations of Testosterone in Patients With Prostate Cancer. *Clinical Therapeutics*. 2019;41(3):412–425. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.01.004.
21. Wang T., Zhang C., Zhong W., Yang X., Wang A., Liang R. Modification of Three-Phase Drug Release Mode of Octreotide PLGA Microspheres by Microsphere-Gel Composite System. *AAPS PharmSciTech*. 2019;20(6):228. DOI: 10.1208/s12249-019-1438-4.
22. Gong H., Wang J., Zhang J., Wu J., Zheng Z., Xie X., Kaplan D.L., Li G., Wang X. Control of octreotide release from silk fibroin microspheres. *Materials Science & Engineering C*. 2019;102:820–828. DOI: 10.1016/j.msec.2019.05.004.
23. Zhao D., Chen P., Hao Y., Dong J., Dai Y., Lu Q., Zhang X., Liu C.W. Long-acting injectable in situ gel of rasagiline: a patented product development. *Drug Delivery and Translational Research*. 2023;13(4):1012–1021. DOI: 10.1007/s13346-022-01261-z.
24. Wu G., Zhou F., Wang H., Liu K., Yu D., Fan L., Han Y., Ai X., Cao Y., Wang X., Wang S., He C., Wu J., Wang Y., Wang Y., Jin B., Shentu J. Effectiveness, pharmacokinetics, and safety of triptorelin acetate microspheres in patients with locally advanced and metastatic prostate cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2024;16:17588359241307818. DOI: 10.1177/17588359241307818.
25. Tsakiridou G., Angelerou M.-F.-G., Efentakis P., Margaritis A., Papanastasiou A.-M., Kalantzi L. Partial AUCs in Long-Acting Injectables: Rationale, Challenges, Variability, Usefulness, and Clinical Relevance. *Pharmaceutics*. 2025;17(1):21. DOI: 10.3390/pharmaceutics17010021.
26. Ahmed D., Puthussery H., Basnett P., Knowles J.C., Lange S., Roy I. Controlled Delivery of Pan-PAD-Inhibitor Cl-Amidine Using Poly(3-Hydroxybutyrate) Microspheres. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(23):12852. DOI: 10.3390/ijms222312852.
27. Bassand C., Verin J., Lamatsch M., Siepmann F., Siepmann J. How agarose gels surrounding PLGA implants limit swelling and slow down drug release. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*. 2022;343:255–266. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.01.028.
28. Joiner J.B., Prasher A., Young I.C., Kim J., Shrivastava R., Maturavongsadit P., Benhabbour S.R. Effects of Drug Physicochemical Properties on In-Situ Forming Implant Polymer Degradation and Drug Release Kinetics. *Pharmaceutics*. 2022;14(6):1188. DOI: 10.3390/pharmaceutics14061188.
29. Cardoso M.M., Peça I.N., Bicho A. Impact of PEG Content on Doxorubicin Release from PLGA-co-PEG Nanoparticles. *Materials*. 2024;17(14):3544. DOI: 10.3390/ma17143544.
30. Michaelides K., Al Tahan M.A., Zhou Y., Trindade G.F., Cant D.J.H., Pei Y., Dulal P., Al-Khattawi A. New Insights on the Burst Release Kinetics of Spray-Dried PLGA Microspheres. *Molecular Pharmaceutics*. 2024;21(12):6245–6256. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.4c00686.
31. Bassand C., Siepmann F., Benabed L., Verin J., Freitag J., Charlon S., Soulestin J., Siepmann J. 3D printed PLGA implants: How the filling density affects drug release. *Journal of Controlled Release*. 2023;363:1–11. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.09.020.

32. Soomherun N., Kreua-Ongarjnukool N., Niyomthai S.T., Chumnanvej S. Lipid-Polymer Hybrid Nanoparticles Synthesized via Lipid-Based Surface Engineering for a robust drug delivery platform. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2024;237:113858. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2024.113858.
33. Lagreca E., Onesto V., Di Natale C., La Manna S., Netti P.A., Vecchione R. Recent advances in the formulation of PLGA microparticles for controlled drug delivery. *Progress in Biomaterials*. 2020;9(4):153–174. DOI: 10.1007/s40204-020-00139-y.
34. Borrelli M.A., Warunek J.J.P., Ravikumar T., Balmert S.C., Little S.R. End group chemistry modulates physical properties and biomolecule release from biodegradable polyesters. *Journal of Materials Chemistry B*. 2025;13(34):10621–10634. DOI: 10.1039/d5tb00816f.
35. Lehner E., Trutschel M.-L., Menzel M., Jacobs J., Kunert J., Scheffler J., Binder W.H., Schmelzer C.E.H., Plontke S.K., Liebau A., Mäder K. Enhancing drug release from PEG-PLGA implants: The role of Hydrophilic Dexamethasone Phosphate in modulating release kinetics and degradation behavior. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2025;209:107067. DOI: 10.1016/j.ejps.2025.107067.
36. Zhang J., Zhang J., Li H., Zhang H., Meng H. Research progress on biodegradable polymer-based drug delivery systems for the treatment of knee osteoarthritis. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2025;13:1561708. DOI: 10.3389/fbioe.2025.1561708.
37. Mohsin M.E.A., Siddiqa A.J., Mousa S., Shrivastava N.K. Design, Characterization, and Release Kinetics of a Hybrid Hydrogel Drug Delivery System for Sustained Hormone Therapy. *Polymers*. 2025;17(8):999. DOI: 10.3390/polym17080999.
38. Toja-Camba F.J., Vidal-Millares M., Duran-Maseda M.J., Arrojo-Romero M., Puente-Iglesias M., Hermelo-Vidal G., Feitosa-Medeiros C., Fernández-Ferreiro A., Mondelo-García C. Evaluating the Real-World Pharmacokinetics of Risperidone ISM® in Routine Clinical Practice. *Biomedicines*. 2025;13(2):384. DOI: 10.3390/biomedicines13020384.
39. Tveito M., Smith R.L., Molden E., Haslemo T., Refsum H., Hartberg C., Correll C.U., Høiseith G. Age Impacts Olanzapine Exposure Differently During Use of Oral Versus Long-Acting Injectable Formulations: An Observational Study Including 8,288 Patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2018;38(6):570–576. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000961.
40. Yu Y., Bigos K.L., Marzinke M.A., Landovitz R.J., McCauley M., Ford S., Hendrix C.W., Bies R.R., Weld E.D. A population pharmacokinetic model based on HPTN 077 of long-acting injectable cabotegravir for HIV PrEP. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2022;88(10):4623–4632. DOI: 10.1111/bcp.15477.
41. Baldelli S., Mauri M.C., Di Pace C., Paletta S., Reggiori A., Rovera C., Clementi E., Cattaneo D. Intraindividual and Interindividual Variability of Olanzapine Trough Concentrations in Patients Treated With the Long-Acting Injectable Formulation. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2018;38(4):365–369. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000913.
42. Meng Q., Han Z., Lei Q., Chen B., Yin X., Hu H., Liu H., Zheng Q., Xu L., Huang Q. Optimizing the dosing regimen of aripiprazole microspheres by population pharmacokinetic modeling and simulation. *Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2025;30(4):493.
43. Thoueille P., Saldanha S.A., Schaller F., Choong E., Veuve F., Munting A., Cavassini M., Braun D., Günthard H.F., Duran Ramirez J.J., Surial B., Furrer H., Rauch A., Ustero P., Calmy A., Stöckle M., Di Benedetto C., Bernasconi E., Schmid P., Marzolini C., Girardin F.R., Buclin T., Decosterd L.A., Guidi M. Population pharmacokinetics of rilpivirine following oral administration and long-acting intramuscular injection in real-world people with HIV. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;15:1437400. DOI: 10.3389/fphar.2024.1437400.
44. Siemons M., Schroyen B., Darville N., Goyal N. Role of Modeling and Simulation in Preclinical and Clinical Long-Acting Injectable Drug Development. *The AAPS Journal*. 2023;25(6):99. DOI: 10.1208/s12248-023-00864-9.
45. Kapralos I., Dokoumetzidis A. Population pharmacokinetic modelling of the complex release kinetics of octreotide LAR: defining sub-populations by cluster analysis. *Pharmaceutics*. 2021;13(10):1578.
46. Dadgar Pakdel F., Dadgar Pakdel J., Najmeddin A., Peirovi A., Nicknam M.H., Dorkoosh F.A. A Novel Controlled Release Implant of Insulin Based on Poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) Polymer Prepared by Extrusion. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2024;21(5):483–488. DOI: 10.4274/tjps.galenos.2023.10663.
47. Cirincione B., Edwards J., Mager D.E. Population Pharmacokinetics of an Extended-Release Formulation of Exenatide Following Single- and Multiple-Dose Administration. *The AAPS Journal*. 2017;19(2):487–496. DOI: 10.1208/s12248-016-9975-1.
48. Kapralos I., Dokoumetzidis A. Population Pharmacokinetic Modelling of the Complex Release Kinetics of Octreotide LAR: Defining Sub-Populations by Cluster Analysis. *Pharmaceutics*. 2021;13(10):1578. DOI: 10.3390/pharmaceutics13101578.
49. Lim C.N., Salem A.H. A semi-mechanistic integrated pharmacokinetic/pharmacodynamic model of the testosterone effects of the gonadotropin-releasing hormone agonist leuprolide in prostate cancer patients. *Clinical Pharmacokinetics*. 2015;54(9):963–973. DOI: 10.1007/s40262-015-0251-9.
50. Müller F.O., Terblanchè J., Schall R., van Zyl Smit R., Tucker T., Marais K., Groenewoud G., Porchet H.C., Weiner M., Hawarden D. Pharmacokinetics of triptorelin after intravenous bolus administration in healthy males and in males with renal or hepatic insufficiency. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1997;44(4):335–341. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1997.t01-1-00592.x.
51. Romero E., Vélez de Mendizabal N., Cendrós J.-M., Peiraire C., Bascompta E., Obach R., Trocóniz I.F. Pharmacokinetic/pharmacodynamic model of the testosterone effects of triptorelin administered in sustained release formulations in patients with prostate cancer. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2012;342(3):788–798. DOI: 10.1124/jpet.112.195560.
52. Glatard A., Friberg-Hietala S., Keutzer L., Hansson A., Johnson M., Tiberg F. Population Pharmacokinetic Analysis of an Octreotide Depot (CAM2029) in the Treatment of Acromegaly. *Clinical Pharmacokinetics*. 2025;64(7):1079–1092. DOI: 10.1007/s40262-025-01522-3.
53. Snelder N., Drenth H.-J., Ribber Bergmann K., Wood N.D., Hibberd M., Scott G. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the relationship between testosterone and prostate specific antigen in patients with prostate cancer during treatment with leuprorelin. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2019;85(6):1247–1259. DOI: 10.1111/bcp.13891.